



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106659584 B

(45)授权公告日 2019.10.08

(21)申请号 201580038908.4

(22)申请日 2015.07.01

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 106659584 A

(43)申请公布日 2017.05.10

(30)优先权数据  
1412842.5 2014.07.18 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2017.01.16

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2015/064959 2015.07.01

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02016/008725 EN 2016.01.21

(73)专利权人 康巴特医疗公司  
地址 西班牙马德里

(72)发明人 阿尔佩托·马丁内斯·阿尔巴拉

(74)专利代理机构 北京中原华和知识产权代理  
有限责任公司 11019

代理人 刘新宇 寿宁

(51)Int.Cl.  
A61F 7/12(2006.01)  
A61N 1/30(2006.01)  
A61F 7/00(2006.01)

(56)对比文件  
US 5749845 A,1998.05.12,  
US 5749845 A,1998.05.12,  
US 2013116683 A1,2013.05.09,  
US 2001001816 A1,2001.05.24,  
EP 1098614 A4,2006.10.25,  
CN 1593359 A,2005.03.16,  
CN 102421479 A,2012.04.18,  
CN 2678606 Y,2005.02.16,

审查员 马双

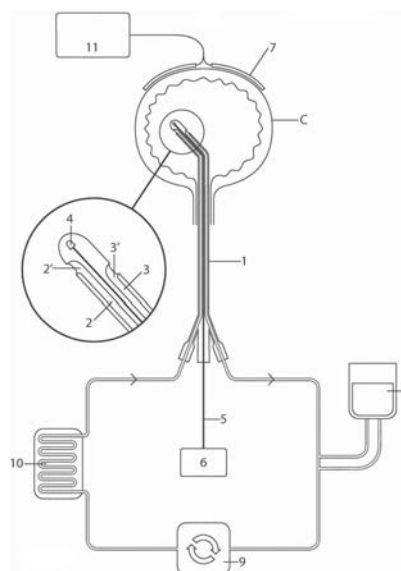
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54)发明名称

用于输送治疗流体的导液管

(57)摘要

本发明涉及一种用于向患者体腔输送治疗流体的导液管,所述导液管包括:入流内腔,用于向患者体腔输送流体;出流内腔,用于从患者体腔回收液流;电极,其在使用中位于患者体腔内;以及用于向所述电极供电的装置。本发明还涉及一种用于向患者体腔输送治疗流体的系统,该系统包括导液管,并且涉及一种用于将治疗流体输送到患者体腔内的方法,该方法包括使用导液管的步骤。



1. 一种用于向患者体腔输送并再循环加温的治疗流体的导液管,所述导液管包括:  
入流内腔,用于向患者体腔输送流体;  
出流内腔,用于从患者体腔回收液流;  
电极,其在使用中位于患者体腔内;以及  
用于向所述电极供电的装置,  
其中,在使用中,所述导液管在患者体腔内再循环加温的治疗流体。
2. 根据权利要求1所述的导液管,其中,所述电极位于所述导液管的远侧尖端附近。
3. 根据权利要求1或2所述的导液管,其中,供电装置包括供电电缆。
4. 根据权利要求1所述的导液管,其中,所述入流内腔和所述出流内腔被整体成型于所述导液管内。
5. 根据权利要求1所述的导液管,进一步包括与所述入流内腔流体连通的一个或多个入流端口以及与所述出流内腔流体连通的一个或多个出流端口,其中,所述入流端口和所述出流端口在使用中位于患者体腔内。
6. 根据权利要求5所述的导液管,其中,所述入流端口和所述出流端口被定位于所述导液管的远侧尖端附近。
7. 根据权利要求5或6所述的导液管,其中,所述入流端口被定位于所述电极附近。
8. 根据权利要求1所述的导液管,其中,所述导液管具有柔性。
9. 一种用于向患者体腔输送治疗流体的系统,所述系统包括根据权利要求1至8中任一项所述的导液管。  
10. 根据权利要求9所述的系统,进一步包括外部电极,其在使用中位于患者的皮肤上。
11. 根据权利要求9所述的系统,进一步包括电源,用于向所述电极供应电流。
12. 根据权利要求9至11中任一项所述的系统,进一步包括治疗流体源,其中,所述流体包括电离溶液,该电离溶液包括一个或多个药物组合物。
13. 根据权利要求9至11中任一项所述的系统,进一步包括治疗流体源,其中,所述流体包括溶液,该溶液包括电离形式或能够被电离的一个或多个药物组合物。
14. 根据权利要求9所述的系统,进一步包括加热元件,用于加热所述治疗流体。
15. 根据权利要求14所述的系统,进一步包括用于选择性将所述治疗流体源排除在再循环系统外或者将所述治疗流体源包括在再循环系统内的装置。

## 用于输送治疗流体的导液管

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种导液管设备和相应系统以及用于改善向患者配给治疗流体的方法。更特别地,本发明是基于使用低压电流向特定的目标区域输送和/或再循环加热的电离药液。

### 背景技术

[0002] 化疗使用细胞毒素类药物来破坏癌症细胞。通常,将细胞毒素类药物直接注射进患者血液或者药片或胶囊形式的细胞毒素类药物分解后间接进入患者血液。这种技术依赖于细胞毒素类药物在患者血液内循环而到达癌细胞。人们已经开发出通过患者血液的配给方法,诸如用于治疗膀胱癌的膀胱内化疗(IVC)以及用于治疗卵巢癌的腹膜内化疗(IPC)。在IVC及IPC治疗中,以流体形式经由导液管将细胞毒素类药物输至患者膀胱或腹腔。在膀胱内化疗中,将导液管经由患者尿道插入膀胱;而在肿瘤细胞减灭术中,将导液管经由患者腹腔壁的切口插入腹腔。可利用第一导液管将流体加入患者膀胱或腹腔,流体在膀胱或腹腔内循环,然后利用第二导液管使流体从膀胱或腹腔排出。这些方法将细胞毒素类药物直接输送到癌症细胞,血流内尽可能少地吸收药物,因此比传统化疗的副作用更少。

[0003] 最近,人们已经引进诸如高温化疗(HT)及电动给药(EMDA)的技术。高温化疗是诸如IVC和IPC治疗的变型方案,其中,将在膀胱或腹腔内循环的细胞毒素类药物加热到高于体温几度,以使药物在杀灭癌症细胞的过程中更加有效。热疗已表现出改变药物在细胞内的分布,同时提高其新陈代谢和反应速率。特别地,热疗使肿瘤细胞吸收药物的吸收率增加的同时还表现出可抑制受损肿瘤细胞的DNA修复。在本发明人的申请EP2654861中详细描述了这种方法的应用。

[0004] 一种替选的给药方法是电动给药,这涉及离子电渗、电泳和电穿孔三种机制,全部这三种机构都是基于应用电流来迁移带电粒子。现有技术中已对这些机制中的每个机制有所说明,例如在US5779661中。在实践中,将连接至电流源的第一电极插入患者体内,在体外应用第二电极。将电离药液输送到目标区域附近,施加电流以促进药物迁移到待治疗的组织内。这两种方法取得了可喜的成果。然而,这些治疗涉及在多个疗程中给药,通常一年6到12个疗程,在每个疗程中,均须将导液管或其他设备插入患者内。这显然是一种令人疲惫的程序,尤其是绝大多数患者可能事前曾做过手术并且正处于恢复期。此外,尽管经过治疗,但仍存在癌症细胞复发的巨大风险。因此,需要一种改善患者舒适度并且降低肿瘤复发率的疗法。

### 发明内容

[0005] 本发明的目的在于,至少是缓解上述缺陷,或者提供一种现有产品的替选产品。

[0006] 根据本发明的第一方面,提供一种将治疗流体输送至患者体腔的导液管。导液管包括:入流内腔,用于向患者体腔输送流体;出流内腔,用于从患者体腔回收液流;电极,其在使用中位于患者体腔内;以及用于向电极供电的装置。

[0007] 因此,根据本发明所述的导液管能够输送、回收和/或再循环治疗流体及电动配给相同的治疗流体。在输送流体之前对其进行加温以使EMDA与高温化疗的有益效果相结合,该设备特别有利。人们先前并未考虑到将两种疗法结合,会在两组化疗疗程中分开应用这两种疗法,即每年12到24个疗程。这不仅令患者感到分外疲惫,而且还会提高因重复性插入导液管所致的软组织挫伤和感染风险。另外,两组化疗具有累加的副作用并且可能达到有毒性的药物浓度。最后,因为双套药物费用而会对经济产生影响。替代地,如果依次进行EMDA和CHT疗程以便将疗程总数限制成每年6到12次,则会降低每次单独治疗的有益效果。

[0008] 入流内腔允许向患者体腔内输送治疗流体;出流内腔允许从患者体腔回收治疗流体。在将导液管整合于治疗流体再循环系统中时,这种双腔配置具备许多优点。例如,能够在不损失热量的情况下输送加温的治疗流体。实际上,在输送和回收的流体在单个通道内循环的单腔导液管中,输送流体的温度会因与较冷的回收流体混合而下降。此外,在单腔系统中,流出的流体会干扰流入的流体,反之亦然,从而无法实现有效的再循环。在设置至少两个内腔时,这就不再成为问题。此外,双腔导液管的优势在于,在再循环回收的流体之前能够对其进行处理,例如过滤,以便尽量减小或防止系统中堵塞的风险。

[0009] 优选地,导液管进一步包括一个或多个入流端口以及一个或多个出流端口,所述入流和出流端口在使用中位于患者的体腔内。入流和出流端口优选位于导液管的远侧顶端附近。另外,入流端口位于电极附近,以确保最佳电离作用。为了最佳展布,入流端口和出流端口被定位在大体上彼此径向相对的位置上。入流和出流端口的数目、形状和尺寸将取决于诸如待治疗的体腔、待输送的流体体积、所需流速等参数。优选地,入流内腔和出流内腔被整体成型于导液管中。例如,导液管和内腔可以由相同的材料整体模制而成,或者内腔被整体成型于导液管的材料内。导液管和/或内腔的材料优选为生物相容性和/或非导电性材料。导液管的优选材料的示例包括但不限于聚氯乙烯(PVC)、聚氨酯(PU)、聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)及硅基材料。

[0010] 供电装置允许将电流从电源提供到导液管的电极。优选地,供电装置包括供电电缆。在优选的实施例中,供电电缆具有足以防止使患者不舒适和受伤的柔性并且具有足以有助于将导液管导入体腔内的刚性。在该实施例中,导液管的材料也优选具有柔性。

[0011] 根据本发明的第二方面,提供一种将治疗流体输送至患者体腔的系统。如上所述,通过包括导液管,所述系统具有多功能性并且能够作为独立功能或组合用于输送治疗流体、回收流体、再循环流体、加温流体、应用EMDA。如上所述,能够在仅插入一个导液管的单个疗程中进行这些功能的组合。

[0012] 优选地,所述系统进一步包括外部电极,其在使用中位于患者皮肤的区域上。该外部电极可以呈现垫片形式,以便于应用。优选地,所述系统进一步包括电源。外部电极和电源构成电子电路,该电子电路包括导液管内的内部电极和供电装置。

[0013] 优选地,所述系统进一步包括治疗流体源,该治疗流体源包括溶液中的至少一个或多个药物组合物。为了有效地电动给药,药物本身可以被电离和/或呈现于电离介质中。优选的药物包括但不限于化疗药物(例如丝裂霉素)和抗生素。将会选择不会抑制或降低药物有益活性的电离介质,诸如基于蒸馏水的介质。治疗流体优选包括液体或者正是液体。优选地,所述系统进一步包括用于选择性将治疗流体源排除在再循环系统外或者将治疗流体源包括在再循环系统内的装置。所述装置可以包括阀门,该阀门能够在将流体源包括在系

统内的第一位置与将流体源排除在系统外的第二位置之间切换。可以在程序开始时将这个源包括在系统内,以便将治疗流体引入所述系统。一旦已将所需的流体量引入所述系统,便立即将流体源排除在所述系统外。这就提供了一种精确控制输送至患者并再循环的流体量的有效方式,在仅能使用少量流体的情况下,例如在IVC程序中,这将特别有利。

[0014] 优选地,所述系统进一步包括加热元件,用于加热治疗流体。在优选的实施例中,加热元件加温热交换器,治疗流体循环通过该加温器。例如,治疗流体循环通过加温盒中的通道,该加温盒被定位于加热元件中。由本发明人开发的优选热交换器参阅W02012/168451,并且包括导热片,该导热片包括金属箔的外层以及生物相容性材料的内层。

[0015] 根据本发明所述的系统能够被用作开放系统,在该开放系统中,向患者的体腔输送治疗流体,从体腔回收治疗流体,再丢弃治疗流体。更有利地,所述系统被用作封闭系统,在该封闭系统中,将从体腔回收的流体再循环到患者内,由此能够精确控制流体量(并由此精确控制输送的药物),精确控制流体在系统中的温度和压力。

[0016] 根据本发明的第三方面,提供一种用于将治疗流体输送到患者体腔内的方法,包括如上所述的导液管或系统。在优选的实施例中,所述包括以下步骤:(a)将导液管插入患者体腔内;(b)通过入流内腔输送治疗流体并通过出流内腔回收治疗流体;以及(c)对电极施加电流。

[0017] 优选地,所述方法包括以下步骤:(d)将回收的治疗流体再循环到入流内腔中。根据本发明所述的方法可以是膀胱内治疗、腹膜内治疗或血管内治疗。表达“体腔”不包括诸如耳孔、肺脏或口腔的体腔或者该方法不会适用的其他体腔。

[0018] 如上所述,能够单独地或组合地使用导液管的各种功能。在优选的实施例中,在步骤(b)和(c)中所用的全部功能同时进行,以便患者能够从EMDA和高温化疗的联合疗效中获益。本发明不仅减少一年中所需的疗程数,而且在同时应用两种技术时,能够看到协同作用,如下所示。

## 附图说明

[0019] 将参照图1进一步对本发明加以描述。

[0020] 图1是包括根据本发明所述的导液管的系统的示意图。

## 具体实施方式

[0021] 参照图1,示出用于向患者体腔C输送治疗流体的导液管1,所述导液管1包括:用于向患者体腔C输送流体的入流内腔2;用于从患者体腔C回收液流的出流内腔3;在使用中位于患者体腔C内的电极4;以及用于向电极4供电的装置5。

[0022] 在该实施例中,供电装置5是电力电缆。导液管1由柔性的生物相容性材料制成,并且电力电缆5是便于操纵和插置并尽量减少患者不舒适度的柔性电缆或电线。供电装置5被包封在非导电鞘管中(图中未示)。鞘管能够被整体成型于导液管1中或者导液管1本身能够由非导电材料制成。

[0023] 导液管1包括大致细长的构件,入流内腔2、出流内腔3和供电装置5被包封在该构件内。此外,能够考虑各种其他构型。内腔2、3和/或电力电缆鞘管在适用情况下能够被构造成为单独的通道或者被整体成型于导液管1中。可以向导液管1添加其他元件,包括用于测量

流入和/或流出体腔的流体的温度和/或压力的传感器(图中未示)。

[0024] 在本方面的上下文内,将最接近医疗技术人员的导液管端部称作导液管的近端,并且将最接近患者体腔的导液管端部称作导液管的远端。提供的全部取值范围将最外值包括在内。

[0025] 导液管1的远端被弯曲,以便协助插入并尽量减少组织创伤。内腔的总直径和直径取决于待治疗的体腔(例如,用于IVC的内腔直径小于用于IPC的内腔直径)、所需的流速以及循环的治疗流体体积。导液管1由生物相容性和非导电性材料制成。

[0026] 在图1中,电极4(有时称作“天线”或“有源电极”)位于导液管的远侧末端并且通过电力电缆5连接至外部电源6。第二电极7被置于患者的皮肤上,有效地靠近电子电路,该第二电极7在该实例中是垫片。电极7被连接至电动系统11。导液管1进一步包括与入流内腔2和体腔C流体连通的入流端口2';以及出流内腔3和体腔C流体连通的出流端口3'。在使用中(即当将导液管1正确定位于患者体腔中时),入流和出流端口2'和3'位于导液管的远端且位于患者体腔中,以便能够将治疗流体输送体腔C并且从体腔C回收治疗流体。在图1中,入流端口2'位于内部电极4附近,以便优化EMDA的效率。

[0027] 图1还示出输送和/或再循环系统,包括用于治疗流体的储液器8、用于使流体循环通过系统的泵送元件9以及用于加热流体的加热元件10。

[0028] 流体储液器8包含治疗流体并且可以是注射器、流体带或其他类型的储液器。针对IVC程序,其容量可以从50到500ml,针对IPC程序,其容量可以从50到5000ml。在需要固定的药物量并由此需要固定的流体体积的情况下,这一点特别具有相关性。所述系统包括用于一旦已将流体输送到系统内便将储液器排除在系统外的开关。流体储液器8能够被直接连接至加热元件10或系统中的管道。

[0029] 在该优选实施例中,加热元件10包括流体加热容器,流体循环通过该流体加热容器并且能够将该流体加热容器置于加温单元中,通常介于两个加热板之间。加热元件适于在至多 $\pm 1^{\circ}\text{C}$ 的变化范围内调节温度并且在治疗流体流入患者体腔时将其温度调节到40至44 $^{\circ}\text{C}$ 的范围。在本发明的上下文内所述的任何数值范围包括最低值和最高值。

[0030] 当再循环治疗流体时,即将从患者体腔回收的流体再循环到体腔内时,本发明特别有利。将治疗流体加热达所需的温度(最优选的温度是43 $^{\circ}\text{C}$ )。然后,在不再经任何热处理的情况下将流体输送到体腔内并且保持在相同的温度,因为流体不断经受再循环。由此获得的持续血管舒张能够使药物更加有效地发挥作用。为了优化加热过程,在该实例中是蠕动泵的泵送元件9被定位在加热元件10之前,以便通过正压将治疗流体馈送至加热元件9。在膀胱内化疗中,泵通常会使得再循环流体保持介于1ml/min至500ml/min之间,但在再循环流体介于100至350ml/min之间时,获得最优结果。

[0031] 在系统中能够包括温度和/或压力传感器,以在流体进入患者体腔时,在流体退出患者体腔时,进入加热元件10之前(用于包括加热元件),测量温度和/或压力。传感器能够提供对流体的温度和/或压力的直接测量(内联式传感器),位于管道外、患者外或患者内。

[0032] 所述系统能够是“开放系统”,其中将流体输送至患者体腔并随后将流体移除。在该实施例中,将从患者体腔移除的流体再循环通过所述系统,以便重新输送至体腔。本系统允许以精确且恒定的温度和压力输送流体。

[0033] 通常,所述系统将包括集成的控制单元,该控制单元控制加热元件、泵和/或电源。

优选地,集成的控制单元会包含控制面板和屏幕,该屏幕可显示实时读数。集成的控制单元还可记录数据并且还可对系统进行编程(例如用户可对患者的治疗选择具有特定时长和温度曲线的程序)。

[0034] 在使用中,导液管1装配到患者。在IVC程序中,经由患者尿道插入导液管;而在IPC程序中,经由患者腹腔壁的切口插入导液管。装配导液管1,以使电极4、入流端口2'和出流端口3'位于患者体腔中,邻近待治疗的区域。将第二电极装配至患者,通常作为垫片装配到患者的皮肤上。

[0035] 来自流体储液器8的治疗流体通过泵9和加热元件10之前的管道注入到所述系统内,或者通过加热元件注入到所述系统中。一旦已经注入所需量的治疗流体,便切换阀门,其使储液器9排除在所述系统外。

[0036] 通过泵9使流体循环通过所述系统并且流过加热元件10。在流体进入加热元件10之前,能够测量和调节循环压力。流体循环通过位于加温单元的两个加热板之间的流体加热容器。在加热元件10中和/或在流体流出加热元件10时测量和调节流体的温度。再使流体循环到导液管1的入流内腔2并通过入流端口2'退出到患者体腔内。

[0037] 与此同时,由电源6通过电力单元向内部电极4供应低压电流。建议的电压范围从1mA到5mA。在流体流出导液管时向流体施加电流,通过离子电渗和电泳使药物迁移到目标区域。通过由加温流体形成的高温状态进一步改善这种迁移。通过出流端口3'将流体回收回到出流内腔3中,以便丢弃或优选再循环到所述系统中。

[0038] 因此,从上文中可以看出,本发明提供了现有癌症治疗方法的良好备选方案并且能够在诸如化疗的手术之前、之中和/或之后使用,以防癌症复发和/或用于高危患者的维持疗法。特别地,根据本发明所述的导液管和系统能够通过组合EMDA、高温化疗和再循环来进行给药。这能够在不增加化疗疗程次数及相关缺陷的情况下实现。另外,通过组合EMDA技术与热疗获得协同作用,并且能够降低复发率。

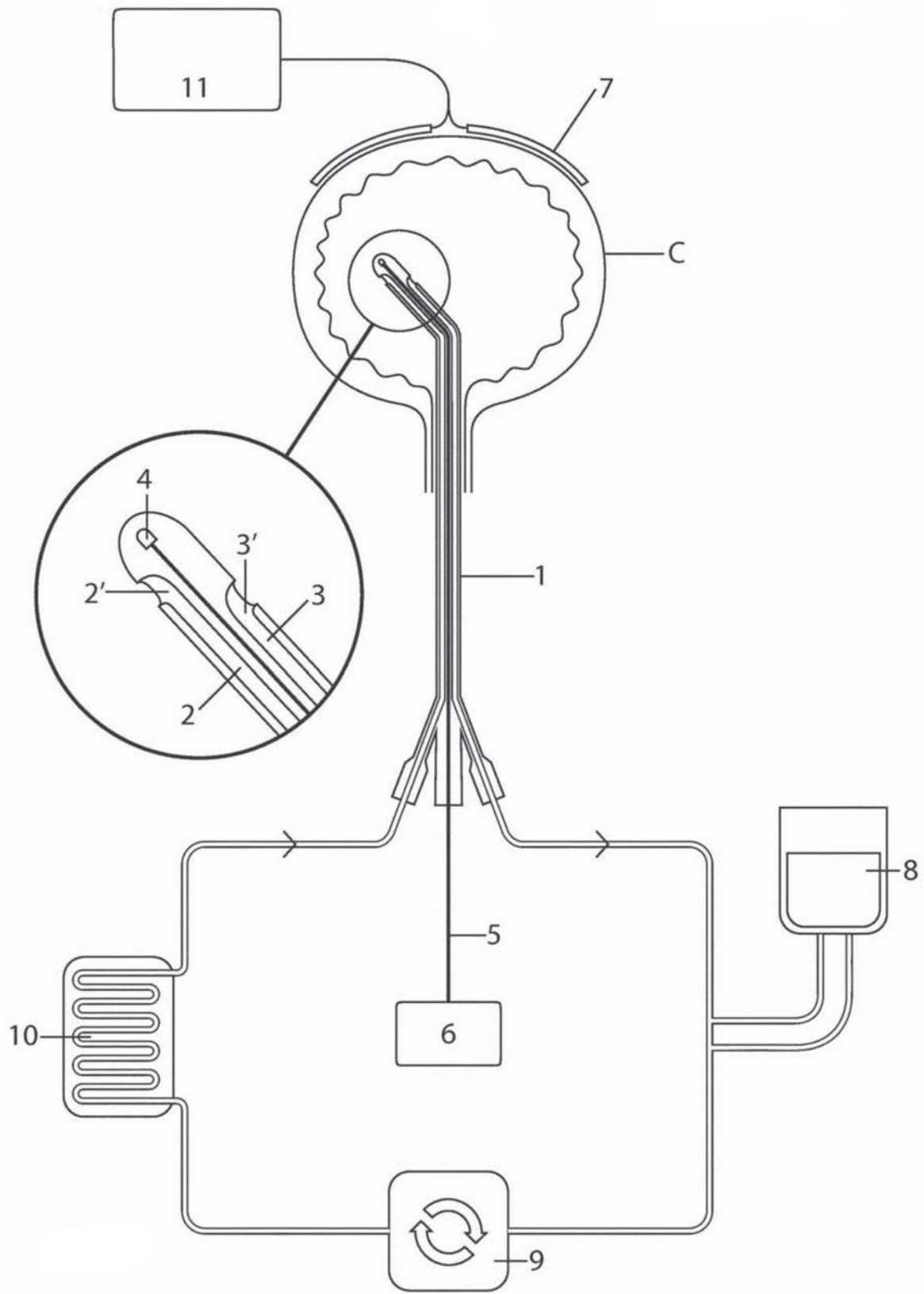


图1